

氏 名	原 麻里奈
学 位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4924号
学位授与の日付	平成26年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	A new phantom and empirical formula for apparent diffusion coefficient measurement Of a 3 tesla MRI scanner(3T-MR 装置における ADC 計測用 ファントムおよび計算式の開発)
学位論文審査委員	飯田 征二 教授      浅海 淳一 教授 原 哲也 准教授

## 学位論文内容の要旨

### 緒言

MR 装置で計測される見かけの拡散係数 (ADC 値) は, 分子の拡散現象を数値化したもので, 腫瘍の良悪性の鑑別や治療効果の判定に用いられている。しかし, ADC 値は, 装置や設定条件によって異なる。そのため, ADC 値の評価基準となるファントムを作製し, 臨床で計測されている ADC 値が正確なものであるのか検証する必要がある。本研究では, 拡散現象を正確に捉えることができる 3T-MR 装置を用い, ADC 値計測に際して基準となるファントムを開発した。

### 材料と方法

#### ファントム作製

蒸留水にスクロース (S0389-500G, Sigma) を加え, 加熱・溶解し, 容器 (No1-4628-11, AS ONE Co.) に封入したものをファントムとした。スクロース溶液の濃度を変化させることで, 臨床で報告されているあらゆる病変や正常組織の ADC 値と同等の値を計測するため, スクロース溶液濃度は 0-1.2M で, 0.2M ごと, 計 7 濃度作製した。

#### ファントムの加温

ADC 値は温度によって変化するため, ファントムを体温 (37°C) を含む 28-39°C に加温した。ファントムに温度計 (Fluoroptic<sup>TM</sup> Thermometer m600; Luxtron Co., Mountain View) を挿入し, 約 5 分に 1°C 上昇するように温度を調整しながら, ADC 値を計測するための拡散強調画像 (DWI) を撮像した。

#### DWI 撮像

3T-MR 装置 (Magnetom Skyra; Siemens) を使用し, 温度が 1°C 上昇するごとに,  $b = 0-3000 \text{ s/mm}^2$  ( $300 \text{ s/mm}^2$  間隔) の計 11 枚の DWI を撮像した。

#### 平均信号強度の計測

各温度で撮像した全 DWI に,  $7.27 \times 7.27 \text{ mm}$  の関心領域を設定し, Image-J software (National Institutes of Health) を用いて内部の平均信号強度を計測した。

#### ADC 値計測

縦軸に平均信号強度の自然対数, 横軸に  $b$  値 (DWI を得るための条件) のグラフを作成し, ADC 値

を最小二乗法で求めた。この際、R2 乗値を算出し、正確な信号強度が計測できる b 値の範囲で算出した ADC 値を求めた。

#### 「任意のスクロース濃度および温度での、ADC 値を求める計算式」作成

任意のスクロース溶液の濃度や温度を入力することで、ADC 値が算出できる計算式を作成した。計算式作成の際には、上記 ADC 値計測 によって求めた ADC 値を使用した。

- ①各ファントムにおいて、縦軸 ADC 値、横軸温度のグラフを作成し、一次近似式を得た。
- ②縦軸に一次近似式の傾き、横軸にスクロース濃度のグラフを作成し、四次近似式を得た。
- ③縦軸に一次近似式の切片、横軸にスクロース濃度のグラフを作成し、四次近似式を得た。
- ④2 つの四次近似式から「任意のスクロース濃度・温度での ADC 値を求める計算式」を作成した。

#### 再現性の確認

計算式の再現性を確認するため、ファントムを別途 3 セット作製し、DWI を撮像、平均 ADC 値を算出した。「a. 計算式を作成するための ADC 値」、「b. 任意のスクロース濃度・温度での ADC 値を求める計算式によって得られた ADC 値」、「c. 再現性を確認するために作製したファントムの平均 ADC 値」の 3 つを比較し、計算式の正確性および、本研究の再現性の確認を行った。

## 結果

本研究で作製したファントムを用いることで、

- ①「任意の温度、スクロース濃度で、ADC 値を求める計算式」を作成することができた (Figure 1)。
- ②温度低下、濃度上昇につれ、計算式で求めた ADC 値は低値となった。
- ③a. と b. を比較した結果、両者は非常に近い値であった。
- ④b. はすべて、c. の 3SD に含まれていた。

$$\begin{aligned} \text{ADC value } (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}) &= At + B \\ A &= a_1s^4 - a_2s^3 + a_3s^2 - a_4s + a_5 \\ B &= -b_1s^4 + b_2s^3 - b_3s^2 + b_4s + b_5 \end{aligned}$$

s=スクロース濃度	t=温度
$a_1 = 8.96519842127907 \times 10^{-7}$	$b_1 = 5.75284527700504 \times 10^{-4}$
$a_2 = 2.94479295800953 \times 10^{-5}$	$b_2 = 2.48741270074326 \times 10^{-3}$
$a_3 = 6.94789261608819 \times 10^{-5}$	$b_3 = 3.12590711150129 \times 10^{-3}$
$a_4 = 6.5038339758676 \times 10^{-5}$	$b_4 = 1.19937338765919 \times 10^{-4}$
$a_5 = 6.22597789270809 \times 10^{-5}$	$b_5 = 5.94518521028771 \times 10^{-4}$

Figure1. 「任意の温度、濃度で、ADC 値を求める計算式」

## 考察

スクロース溶液の濃度を変化させたファントムを作製し、臨床で報告されている各種病変や正常組織のADC値と同等の値を計測することができた。ADC値は温度の影響を受けるが、異なる温度下でADC値を計測した場合にも対応できるよう、溶液の濃度と温度を入力することで、ADC値の算出が可能な計算式を作成できた。これにより、本ファントムは他施設・他装置においても適応でき、臨床において、病変のADC値が正確に測定されているか否かを評価することができると考えられた。また、MR装置の品質管理・保証への応用や、ファントムのADC値が生体の腫瘍組織、正常組織のADC値に対応 (Table 1) していることから、今後、部位別・病変別のファントムを作製するこ

とも可能であると考える。

Table 1. Sucrose concentration mimicking ADC values of human body					
Lesions	Mean ADC values (×10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sec)	Sucrose concentration (M)	Normal tissues	Mean ADC values (×10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sec)	Sucrose concentration (M)
Brain			Brain		
Lymphoma	0.62	1.2(≈0.6×10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /sec)	White matter	0.76	1.11
Head and neck			Gray matter	0.78	1.1
Squamous cell carcinoma	1.1	0.86	Muscle		
Thyroid gland			Gluteus	1.24	0.78
Malignant tumor	0.81	1.07	Prostate		
Benign tumor	1.55	0.6	Central gland	1.19	0.81
Pancreas			Peripheral gland	1.54	0.61
neoplastic cystic lesion	2.6		Tyroid tissue	1.32	0.73
mucinous cystic lesion	2.6				
Uterin cervix					
Malignant tumor	0.88	1.02			
Ovary					
Malignant tumor	1.04	0.91			
Benign tumor	1.15	0.84			
Prostate					
Peripheral zone tissue					
Malignant tumor	0.85	1.04			
Benign tumor	1.17	0.82			
Transition zone tissue					
Malignant tumor	0.84	1.05			
Benign tumor	1.08	0.88			

結語

3T-MR 装置において、今後さまざまな用途への応用が期待できる ADC 値計測用ファントムを作製することができた。

## 学位論文審査結果の要旨

MR 装置で得られる拡散強調画像 (DWI) は、分子の拡散現象を画像化したものである。複数の DWI から、拡散の程度を計算し、数値化したものが見かけ上の拡散係数 (ADC 値) で、病変の良悪性の鑑別や、治療効果の判定に有用とされている。3T-MR 装置の開発によって、DWI の撮像条件を詳細に設定できるようになり、正確な拡散現象を捉えることが可能となった。臨床では、3T-MR 装置で計測された正常組織や腫瘍組織の ADC 値に関する報告が、いくつかなされているが、撮像装置や撮像条件によって ADC 値は異なることから、正確な値であるか否かは議論の余地がある。正確性を検証するには、ファントム実験のように *in vitro* で ADC 値を計測する必要があるが、これまでにそのような報告は見られなかった。

本研究の目的は、3T-MR 装置において、ADC 値に影響を与える温度変化に対応した ADC 値を示すファントムを作製することである。

物質の拡散係数は、Stokes-Einstein の式： $D = kt / 6\pi\eta r$  { $k$  = Boltzmann constant ( $1.3805 \times 10^{-23}$  J K<sup>-1</sup>)、 $t$  = 温度、 $\eta$  = 粘度、 $r$  = 分子の半径} で求められ、分子径が大きいほど、拡散係数すなわち ADC 値を低下させることができる。そこで、ファントムに用いる溶質は、分子径が大きく、濃度調整が容易で、安全・安価なスクロースを使用した。

物質の拡散係数は温度による影響を受ける。そのため、温度変化に対応できるファントムを作製する必要があると考えた。特に、生体の ADC 値を再現するためには、体温付近の温度に設定し、撮像する必要がある。そこで、体温を想定した 28~39°C にファントムの温度を設定し、1°C 毎に DWI を撮像した。通常、臨床で用いられる ADC 値は、MR 装置上で自動に算出され、計算式を公開していないメーカーも多い。本研究では、撮像した DWI から ADC 値を最小二乗法で算出した。また、算出した ADC 値を用い、溶液の濃度と温度を入力することで、ADC 値の算出が可能な計算式を作成した。

計算式から得られた ADC 値は、再現性を確認するために別途作製したファントムで計測した ADC 値と同等で、計算式の正確性を確認した。

本研究で得られたファントムの ADC 値は  $0.67 \times 10^{-3} \sim 2.47 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (37 °C) だった。この値は、臨床で報告されている各種疾患の ADC 値を含んでおり、本研究で作製したファントムを用いることで、病変の ADC 値が正確か確認できることを示している。また、本論文で作製したファントムは、MR 装置の品質管理・保証においても、施設間、装置間の均霑化を図ることができるなど、幅広い応用が期待できる。よって、審査委員会は本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認める。